



US006605301B2

(12) **United States Patent**  
**Zakarian et al.**

(10) **Patent No.:** **US 6,605,301 B2**  
(45) **Date of Patent:** **Aug. 12, 2003**

(54) **DISPERSIBLE MACROLIDE COMPOUNDS  
AND METHOD FOR PRODUCTION  
THEREOF**

(75) **Inventors:** Noël Zakarian, Marseille (FR);  
René Gimet, Valbonne (FR); Claude  
Laruelle, Villeneuve-Loubet (FR);  
Dominique Toselli, Nice (FR)

(73) **Assignee:** CCL Pharma (FR)

(\*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this  
patent is extended or adjusted under 35  
U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** 09/966,669

(22) **Filed:** Sep. 28, 2001

(65) **Prior Publication Data**

US 2002/0061333 A1 May 23, 2002

(51) **Int. Cl.<sup>7</sup>** ..... A61K 9/20; A61K 9/16

(52) **U.S. Cl.** ..... 424/464; 424/464; 424/465;  
424/490

(58) **Field of Search** ..... 424/490, 464,  
424/465

(56) **References Cited**

#### U.S. PATENT DOCUMENTS

5,106,967 A \* 4/1992 Mazur et al. .... 536/119  
5,192,752 A \* 3/1993 Chapura et al. .... 514/152

#### FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP 0 679 400 \* 11/1995 ..... A61K/31/71

#### OTHER PUBLICATIONS

International PCT Patent Application No. PCT/FR00/00800,  
filed Mar. 20, 2000, International Publication No. WO  
00/57886, published Oct. 5, 2000.  
PCT International Search Report.

English translation of International PCT Patent Application  
No. PCT/FR00/00800, filed Mar. 20, 2000, International  
Publication No. WO 00/57886, published Oct. 5, 2000.

Notification of transmission of priority document (Notifica-  
tion Relative A La Presentation Ou A La Transmission Du  
Document De Priorite).

PCT Chapter II Demand (Avis Informant Le Deposant De  
La Communication De La Demande Internationale Aux  
Offices Designes).

PCT International Preliminary Examination Report (Traite  
De Cooperation En Matiere De Brevets PCT Rapport  
D'Examen Preliminaire International).

International Application No. PCT/FR93/00945, filed Sep,  
28, 1993, International Publication No. WO 94/07504,  
published Apr. 14, 1994, of Rhone-Poulenc Rorer S.A.  
pertains to New Pharmaceutical Formulations of Spiramy-  
cine.

International Application No. PCT/EP91/00689, filed Apr. 9,  
1991, International Publication No. WO 91/16043, pub-  
lished Oct. 31, 1991, of Eurand International SPA pertains to  
Pharmaceutical Formulations.

European Application No. 95302628.3, filed Apr. 20, 1995,  
Publication No. 0 679 400 A1, published Nov. 2, 1995 of  
Pfizer Limited, pertains to the Oral Dosage Forms of  
Azithromycin Avoiding Drugfood Interaction.

\* cited by examiner

*Primary Examiner*—Thurman K. Page

*Assistant Examiner*—Micah Paul Young

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Welsh & Katz, Ltd.;  
Thomas W. Tolpin

(57) **ABSTRACT**

The invention relates to dispersible tablets containing mac-  
rolides as active ingredients either on their own or associated  
with other active ingredients, in addition to a method for the  
production thereof. The dispersible tablets are characterized  
in that the macrolide is chosen from a group that is made up  
of pristinamycin, azithromycin, roxithromycin, clarithromy-  
cin and spiramycin, and is present in a basic form in  
proportions ranging from 20–60% of the total weight of said  
tablets. The dispersible tablets are also characterized in that  
they contain at least one disintegrator in proportions ranging  
from 1–25% of the total weight of said tablets in addition to  
at least one sweetening agent.

**16 Claims, No Drawings**

# DISPERSIBLE MACROLIDE COMPOUNDS AND METHOD FOR PRODUCTION THEREOF

## BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to dispersible tablets containing macrolides as active ingredients, alone or combined with other active ingredients, and their method of preparation.

The present invention relates more particularly to dispersible tablets containing azithromycin, roxithromycin or clarithromycin as active ingredients, alone or combination with other active ingredients.

In therapy, the simplicity of using tablets has always been considered as a major advantage in particular in the context of ambulatory treatments, as demonstrated by the very large number of proprietary medicinal products which are provided in this form.

However, some patients and, in particular, children and the elderly experience deglutition difficulties such that it is difficult and consequently unpleasant for them to ingest tablets, even with a dose combined with liquid.

That is the reason why it is desirable to have available tablets capable of disintegrating in a small volume of liquid, so as to be able to be ingested in the form of solutions or suspensions which can be taken orally.

However, numerous active ingredients are known to exhibit a bitterness which is very difficult to mask, when they are provided in the form of solutions or suspensions to be taken orally.

This is the case in particular with macrolides, whether they are used alone or in combination with other active ingredients. Macrolides have in common the feature of comprising a central lactonic nucleus consisting of 14 to 16 members with few or no double bonds and no nitrogen. One or more amino and/or neutral sugars (desosamine, cladinose, mycarose, mycaminose) are attached by  $\alpha$ - or  $\beta$ -glycosidic bonds to this nucleus, also called aglycone. There may be mentioned as macrolides natural derivatives, erythromycin A to F, oleandomycin, spiramycin, midecamycin and troleandomycin and as semisynthetic macrolides, roxithromycin, dirithromycin, clarithromycin, flurithromycin and rokitamycin. The 15-membered azolides, which possess an endocyclic nitrogen atom, such as azithromycin also form part of the macrolides [A. Bryskier, 1995, in *Le bon usage des macrolides*, page 8, Classification des macrolides (Classification of the macrolides), Ed. Phase 5].

However, this bitterness is marked to a greater or lesser degree depending on the physicochemical characteristics of the macrolide. For example, troleandomycin is practically free of bitterness [*Traité de chimie thérapeutique*, 1992, vol. 2, Médicaments Antibiotiques (Antibiotic drugs) TEC & DOC Lavoisier, Editions Médicales Internationales], whereas pristinamycin, azithromycin, roxithromycin, clarithromycin and spiramycin have a very pronounced bitterness.

Accordingly, numerous techniques have been proposed for masking the bitterness of these active ingredients and in particular that of roxithromycin, clarithromycin and spiramycin.

In general, these techniques consist either in carrying out a more or less complex coating of the active ingredient (French patent application No. 2 669 533; international application No. WO 97/16174), or simply in trying to mask

the taste by the use of a suitable sweetener, most often combined with a large quantity of sucrose (French patent application No. 2 696 346; proprietary medicinal product Rulid® 50 mg, powder for suspension which can be taken orally).

Thus, French patent application No. 2 669 533 describes a method for the manufacture of dispersible granules containing spiramycin and intended to mask the taste of this active ingredient. In this method, the spiramycin encapsulated in albumin by a technique which requires the use of organic solvents such as isooctane and their removal at the end of the method, and then the capsules thus obtained are diluted with a mixture of sugars (lactose+fructose). The technique for the encapsulation of spiramycin, although effective, is very expensive because it only allows the manufacture of small quantities of pharmaceutical composition, and requires long and expensive steps for the recycling of solvents.

That is why international application No. WO 97/16174 provides, for its part, a method which makes it possible to prepare dispersible granules of a macrolide and, for example, of clarithromycin, without the use of organic solvents. In this method, the macrolide is subjected to granulation after mixing with a polymer of branched acrylic acid with high crosslinking power. This granulation is carried out in the presence of water and is optionally followed by a second granulation which, for its part, is carried out in the presence of an aqueous solution of a binding agent such as polyvinylpyrrolidone.

French patent application No. 2 696 346 also proposes preparing spiramycin formulations with enhanced taste and provided in the form of granules to be dissolved or to be dispersed in water. These formulations contain a particular sweetener, namely acesulfame potassium, and sucrose in a high proportion—since the spiramycin/sucrose weight ratio is between 1/1 and 1/9—in order to mask the bitterness of the spiramycin.

However, the latter formulations, just like the formulations obtained by coating as proposed in FR-A-2 669 533 and WO-A-97/16174, exhibit certain disadvantages and, in particular, that of not sufficiently masking the bitterness of the macrolides which they contain. Furthermore, the quantities of sugar(s) present in the formulations described in FR-A-2 669 533 and FR-A-2 696 346 make the administration of these formulations contraindicated in diabetic patients.

Recently, a dispersible tablet, with no coating and free of sugar, has indeed been proposed for josamycin (dispersible JOSACINE®), but the latter is known to have a taste which is a lot less bitter than the other macrolides and to exhibit no technical difficulty for the formulation. In this tablet, the josamycin is present in propionate form, in a quantity corresponding to 50% of the total weight of said tablet.

However, to date, no dispersible tablet free of sugar and having a suitable taste has ever been provided for the most bitter macrolides such as spiramycin, roxithromycin, clarithromycin, pristinamycin and azithromycin.

Consequently, the inventors set themselves the aim of remedying this fault and of developing dispersible tablets which contain active ingredients and, in particular, very bitter macrolides, and which, although free of sugars, lead, when they disintegrate in water, to oral suspensions having a completely acceptable taste so that these suspensions are not unpleasant to swallow.

## BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

The subject of the present invention is therefore dispersible tablets which contain a macrolide as active ingredient,

alone or in combination with another active ingredient, which tablets are characterized in that the macrolide is chosen from the group consisting of pristinamycin, azithromycin, roxithromycin, clarithromycin and spiramycin, and is present in base form, in proportions of between 20% and 60% of their total weight, and in that they comprise at least one disintegrant, in proportions of between 1% and 25% of their total weight, and at least one sweetener.

For the purposes of the present, the expression "dispersible tablets" is understood to mean tablets capable of completely disintegrating in less than 3 minutes when they are placed in a liquid such as water, and of thus leading to an oral suspension that can easily be made homogeneous by stirring it, for example, using a teaspoon. Such tablets may however be also swallowed directly with a quantity of liquid capable of facilitating their deglutition.

In spite of the absence of sugars and, in particular, of sucrose, the tablets in accordance with the invention surprisingly have a markedly more pleasant taste than that presented by the dispersible powders and granules provided up until now for the bitter macrolides, even when they contain high quantities of macrolide.

A more detailed explanation of the invention is provided in the following description and appended claims.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

A dispersible tablet and its composition and uses according to the preferred embodiments of the present invention will now be explained.

According to a first advantageous feature of the invention, the macrolide used is chosen from the group consisting of azithromycin, roxithromycin and clarithromycin.

The disintegrant is the agent which allows the tablets to disintegrate completely in the presence of a liquid, this being in a relatively short time since less than 3 minutes, and the active ingredient(s) to be released into this liquid; its choice is therefore particularly important.

Accordingly, according to another advantageous feature of the invention, the disintegrant is chosen from the group consisting of polyvinylpyrrolidone, croscarmellose sodium and mixtures thereof.

According to a particularly preferred feature of the invention, polyvinylpyrrolidone is used in proportions of between 1% and 16% of the total weight of the tablets, or croscarmellose sodium in proportions of between 1% and 15% of the total weight of the tablets or alternatively the mixture of both in a ratio of between 1:1 and 4:1.

According to yet another advantageous feature of the invention, the sweetener is chosen from the group consisting of aspartame, saccharin sodium, acesulfame potassium, ammonium glycerinate and mixtures thereof.

According to a preferred embodiment of the invention, a mixture of two sweeteners is used in a ratio of between 1:1 and 2:1, said mixture representing, by weight, between 1 and 20% of the total weight of the tablets.

According to another preferred embodiment of the invention, the macrolide is combined with a nitroimidazole derivative. By way of examples of such derivatives there may be mentioned metronidazole, tinidazole or ornidazole.

In this case, the macrolide is preferably spiramycin while the nitroimidazole derivative is preferably metronidazole.

In addition to a macrolide, a disintegrant and a sweetener, the tablets according to the invention contain other excipients, in proportions which are chosen according to the physicochemical properties of the macrolide which they contain.

These excipients are chosen from the group consisting of diluents, surfactants, lubricants and glidants.

The tablets contain, in addition, at least one flavoring which contributes to give them a taste which is acceptable to the patient.

The diluents facilitate the compressing operations necessary for producing tablets and give sufficient hardness to the latter.

According to the invention, the diluent(s) may be chosen in particular from the group consisting of microcrystalline cellulose, lactose, hydroxypropyl methyl cellulose (HPC) and pregelatinized starch. Preferably, microcrystalline cellulose is used in proportions of between 5% and 50% of the total weight of the tablets.

The tablets according to the invention also contain one or more surfactants, for example polysorbates or sodium lauryl sulfate, in proportions of between 0.1% and 3% of their total weight.

They also contain one or more lubricants such as magnesium stearate and calcium stearate. These lubricants, whose role is to reduce friction during the compressing operations, are advantageously present in proportions of between 0.5 and 5% of the total weight of the tablet.

Among the glidants which can be included in the tablets according to the invention, there may be mentioned in particular colloidal silica, talc, stearic acid and magnesium stearate; these glidants, which prevent the components of the tablets from forming aggregates during the preparation of these tablets and which also reduce friction during the compressing operations, are present in proportions of between 0.1% and 3% of the total weight of the tablets.

The flavoring(s) are chosen according to the age of the patients (adults or children) for whom the tablets are intended and are present in proportions of between 0.5% and 15% of the total weight of these tablets.

Among the flavorings which can be used, there may be mentioned mint, chocolate, caramel, vanilla, strawberry and licorice flavors and mixtures thereof.

The mint and vanilla/caramel flavors are particularly preferred. The mint flavor is generally present in proportions of between 1% and 7% of the total weight of the tablets, while the vanilla/caramel flavor is, for its part, present in proportions of between 1% and 10% of the total weight of said tablets.

The dispersible tablets according to the invention offer the following advantages:

- ease of use in ambulatory treatment,
- accuracy of the unit dosage,
- ease of dispersion in a liquid,
- pleasant taste,
- ease of deglutition in case of direct ingestion, that is to say without prior dispersion in a liquid,
- absence of sugars and, in particular, of sucrose, making them particularly suitable for the treatment of diabetic patients.

The subject of the invention is also a method for preparing dispersible tablets as defined above, which method is characterized in that it comprises:

- the mixing of the active ingredient(s) with 30% to 60% of the quantity of disintegrant(s) intended to be present in the tablets,
- the wet granulation of the resulting mixture in the presence of a wetting liquid containing water and at least one surfactant,

5

the drying of the granules thus obtained, the dry addition of the remaining 40 to 70% of the disintegrant(s), of the sweetener or sweeteners, of the diluent(s), lubricants, glidants and flavoring(s), and the compression of the resulting mixture.

The invention will be understood more clearly by means of the additional description which follows and which refers to exemplary embodiments of dispersible tablets in accordance with the invention. It goes without saying, however, that these examples are given solely by way of illustration of the invention and do not in any way constitute a limitation thereto.

## EXAMPLE 1

## Dispersible Tablets Containing Spiramycin Base 3 MIU\*; Mint Flavor

Dispersible tablets weighing 2000 mg each and containing 3 MIU of spiramycin base are prepared from the following ingredients:

Spiramycin base	750 mg(3 MIU)**	37.5%
Crospovidone	45 mg	2.25%
Croscarmellose sodium	85 mg	4.25%
Polysorbate	7.5 mg	0.38%
Microcrystalline cellulose	762.5 mg***	38.12%
Aspartame	160 mg	8.00%
Saccharin sodium	80 mg	4.00%
Mint flavor	80 mg	4.00%
Colloidal silica	10 mg	0.5%
Magnesium stearate	20 mg	1.00%

\*MIU corresponds to Millions of International Units and gives the activity of an antibiotic; it is measured by comparing the inhibition of the growth of sensitive microorganisms which is induced by known concentrations of the antibiotic to be tested and of a reference substance (Pharmacopeia 1997).

\*\*The quantity of spiramycin is adjusted according to its titer.

\*\*\*The quantity of microcrystalline cellulose is adjusted according to the quantity of spiramycin in order to obtain a final mass of 2000 mg.

## EXAMPLE 2

## Dispersible Tablets Containing Spiramycin Base 3 MIU\*; Vanilla/Caramel Flavor

Dispersible tablets weighing 2000 mg each and containing 3 MIU of spiramycin base are prepared from the following ingredients:

Spiramycin base	750 mg(3 MIU)*	37.5%
Crospovidone	45 mg	2.25%
Croscarmellose sodium	85 mg	4.25%
Polysorbate	7.5 mg	0.38%
Microcrystalline cellulose	682.5 mg**	34.12%
Aspartame	160 mg	8.00%
Saccharin sodium	80 mg	4.00%
Vanilla/caramel flavor	160 mg	8.00%
Colloidal silica	10 mg	0.5%
Magnesium stearate	20 mg	1.00%

\*The quantity of spiramycin is adjusted according to its titer.

\*\*The quantity of microcrystalline cellulose is adjusted according to the quantity of spiramycin in order to obtain a final mass of 2000 mg.

## EXAMPLE 3

## Dispersible Tablets Containing Spiramycin Base 0.75 MIU in Combination with Metronidazole; Mint Flavor

Dispersible tablets weighing 1000 mg each and containing 0.75 MIU of spiramycin base are prepared from the following ingredients:

6

Spiramycin base	190 mg(0.75 MIU)*	19%
Metronidazole	125 mg	12.5%
Polyvinylpyrrolidone	22.5 mg	2.25%
Croscarmellose sodium	75 mg	7.5%
Polysorbate	3.8 mg	0.38%
Microcrystalline cellulose	448.7 mg*	44.87%
Aspartame	60 mg	6%
Saccharin sodium	30 mg	3.00%
Mint flavor	30 mg	3.00%
Colloidal silica	5 mg	0.5%
Magnesium stearate	10 mg	1.00%

\*The quantity of spiramycin is adjusted according to its titer.

\*\*The quantity of microcrystalline cellulose is adjusted according to the quantity of spiramycin in order to obtain a final mass of 1000 mg.

## EXAMPLE 4

## Dispersible Tablets Containing Clarithromycin Base; Mint Flavor

Dispersible tablets weighing 1000 mg each and containing 250 mg of clarithromycin base are prepared with the following ingredients:

Clarithromycin base	250 mg	25%
Crospovidone	22.5 mg	2.25%
Croscarmellose sodium	62.5 mg	6.25%
Polysorbate	3.8 mg	0.38%
Microcrystalline cellulose	566.2 mg	56.62%
Aspartame	40 mg	4.00%
Saccharin sodium	20 mg	2.00%
Mint flavor	20 mg	2.00%
Colloidal silica	5 mg	0.5%
Magnesium stearate	10 mg	1.00%

## EXAMPLE 5

## Dispersible Tablets Containing Roxithromycin Base; Mint Flavor

Dispersible tablets weighing 1000 mg each and containing 150 mg of roxithromycin base are prepared from the following ingredients:

Roxithromycin base	150 mg	15%
Crospovidone	22.5 mg	2.25%
Croscarmellose sodium	62.5 mg	6.25%
Polysorbate	3.8 mg	0.38%
Microcrystalline cellulose	666.2 mg	66.62%
Aspartame	40 mg	4.00%
Saccharin sodium	20 mg	2.00%
Mint flavor	20 mg	2.00%
Colloidal silica	5 mg	0.5%
Magnesium stearate	10 mg	1.00%

All the tablets prepared in accordance with examples 1 to 5 proved capable of disintegrating completely in less than 3 minutes once placed in a glass of water. Moreover, tests aimed at comparing the taste of the suspensions obtained by dispersing the tablets prepared in accordance with examples 1 to 3 and 5 in relation to that of suspensions obtained by dispersion of the dispersible galenic forms currently available for the same macrolides (Rovamycin®, granules for spiramycin, and Rulid® 50 mg, powder for oral suspension for roxithromycin) showed the tablets according to the

invention make it possible to mask the bitterness of the macrolides better and lead to oral suspensions whose taste is notably more pleasant.

Although embodiments, compositions, examples, method (process) steps for preparing the inventive dispersible tablets, and uses of the invention have been shown and described, it is to be understood that various modifications and rearrangements of the composition and method steps of the invention, as well other examples and uses of the invention, can be made by those skilled in the art without departing from the novel spirit and scope of this invention.

What is claimed is:

1. A dispersible tablet containing a macrolide as active ingredient, alone or in combination with another active ingredient, characterized in that the macrolide is not coated, is present in base form and is chosen from the group consisting of pristinamycin, azithromycin and clarithromycin, in proportions of between 20% and 60% of the total weight of the tablet; roxithromycin in proportions of between 15% and 60% of the total weight of the tablet and spiramycin in proportions of between 19% and 60% of the total weight of the tablet; and in that it comprises, as disintegrant, a mixture of polyvinylpyrrolidone and croscarmellose sodium in proportions of between 1% and 25% of the total weight of said tablet, and at least one sweetener.

2. The dispersible tablet as claimed in claim 1, characterized in that the macrolide is chosen from the group consisting of azithromycin, roxithromycin and clarithromycin.

3. The dispersible tablet as claimed in claim 1, characterized in that the ratio of the mixture of polyvinylpyrrolidone to croscarmellose sodium is between 1:1 and 4:1.

4. The dispersible tablet as claimed in claim 1, characterized in that a sweetener is chosen from the group consisting of aspartame, saccharin sodium, acesulfame potassium, ammonium glycerinate and mixtures thereof.

5. The dispersible tablet as claimed in claim 4, characterized in that it contains the mixture of two sweeteners in a ratio of between 1:1 and 2:1, said mixture representing, by weight, between 1 and 20% of the total weight of said tablet.

6. The dispersible tablet as claimed in claim 1, characterized in that the macrolide is combined with a nitroimidazole derivative.

7. The dispersible tablet as claimed in claim 6, characterized in that the macrolide is spiramycin and the nitroimidazole derivative is metronidazole.

8. The dispersible tablet as claimed in claim 1, characterized in that it contains, in addition, at least one excipient

chosen from the group consisting of diluents, surfactants, lubricants, glidants, and one or more flavorings.

9. The dispersible tablet as claimed in claim 8, characterized in that it contains at least one diluent chosen from the group consisting of microcrystalline cellulose, lactose, hydroxypropyl methyl cellulose and pregelatinized starch.

10. The dispersible tablet as claimed in claim 9, characterized in that the microcrystalline cellulose is present in proportions of between 5% and 50% of the total weight of said tablet.

11. The dispersible tablet as claimed in claim 8, characterized in that it contains at least one surfactant chosen from the group consisting of polysorbates and sodium lauryl sulfate, in proportions of between 0.1% and 3% of the total weight of said tablet.

12. The dispersible tablet as claimed in claim 8, characterized in that it contains magnesium stearate as lubricant, in proportions of between 0.5% and 3% of the total weight of said tablet, and a glidant in proportions of between 0.1% and 3% of the total weight of said tablet.

13. The dispersible tablet as claimed in claim 12, characterized in that it contains colloidal silica as glidant.

14. The dispersible tablet as claimed in claim 8, characterized in that it contains at least one flavoring chosen from the group consisting of mint, chocolate, caramel, vanilla, strawberry or licorice flavors and mixtures thereof, in proportions of between 0.5% and 15% of the total weight of said tablet.

15. The dispersible tablet as claimed in claim 14, characterized in that the mint flavor is present in proportions of between 1% and 7% of the total weight of said tablet, while the vanilla/caramel flavor is present in proportions of between 1% and 10% of the total weight of said tablet.

16. A method for preparing a dispersible tablet as claimed in claim 1, characterized in that it comprises:

the mixing of the active ingredient(s) with 30% to 60% of the quantity of disintegrant(s) intended to be present in the tablets,

the wet granulation of the resulting mixture in preparation of a wetting liquid containing water and at least one surfactant,

the drying of the granules thus obtained,

the dry addition of the remaining 40 to 70% of the disintegrant(s), of the sweetener or sweeteners, of the diluent(s), lubricants, glidants and flavoring(s), and the compression of the resulting mixture.

\* \* \* \* \*

**PCT**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> : <b>A61K 31/70, 9/00</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/57886</b> (43) Date de publication internationale: 5 octobre 2000 (05.10.00)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00800</p> <p>(22) Date de dépôt international: 30 mars 2000 (30.03.00)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 99/03978 30 mars 1999 (30.03.99) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CLL PHARMA [FR/FR]; Arenas, Immeuble Nice Premier, 455, Promenade des Anglais, F-06200 Nice (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ZAKARIAN, Noël [FR/FR]; 22, avenue Charles Fabry, F-13009 Marseille (FR). GIMET, René [FR/FR]; 1713, route de Cannes, F-06560 Valbonne (FR). LARUELLE, Claude [FR/FR]; 18, avenue Bellevue, F-06270 Villeneuve-Loubet (FR). TOSELLI, Dominique [FR/FR]; 4 bis, boulevard Dubouchage, F-06000 Nice (FR).</p> <p>(74) Mandataires: LENOIR, Sophie etc.; Cabinet Ores, 6, avenue de Messine, F-75008 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>
<p>(54) Title: DISPERSIBLE MACROLIDE COMPOUNDS AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF</p> <p>(54) Titre: COMPOSES DISPERSIBLES DE MACROLIDES ET LEUR PROCÉDE DE PREPARATION</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to dispersible tablets containing macrolides as active ingredients either on their own or associated with other active ingredients, in addition to a method for the production thereof. The dispersible tablets are characterized in that the macrolide is chosen from a group that is made up of pristinamycin, azithromycin, roxithromycin, clarithromycin and spiramycin, and is present in a basic form in proportions ranging from 20–60 % of the total weight of said tablets. The dispersible tablets are also characterized in that they contain at least one disintegrator in proportions ranging from 1–25 % of the total weight of said tablets in addition to at least one sweetening agent. Application: antibiotherapy.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>La présente invention concerne des comprimés dispersibles renfermant des macrolides en tant que principes actifs, seuls ou associés à d'autres principes actifs, ainsi qu'à leur procédé de préparation. Ces comprimés dispersibles sont caractérisés en ce que le macrolide est choisi dans le groupe constitué par la pristinamycine, l'azithromycine, la roxithromycine, la clarithromycine et la spiramycine, et est présent sous forme de base, dans des proportions comprises entre 20% et 60% du poids total desdits comprimés, et en ce qu'ils comprennent au moins un désintégrant, dans des proportions comprises entre 1% et 25% du poids total desdits comprimés, et au moins un édulcorant. Application: antibiothérapie.</p>		

# UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

## COMPOSES DISPERSIBLES DE MACROLIDES ET LEUR PROCEDE DE PREPARATION

La présente invention concerne des comprimés dispersibles renfermant des macrolides en tant que principes actifs, seuls ou associés à d'autres principes actifs, ainsi qu'à leur procédé de préparation.

La présente invention concerne plus particulièrement des comprimés  
5 dispersibles renfermant de l'azithromycine, de la roxithromycine ou de la clarithromycine en tant que principes actifs, seuls ou en association avec d'autres principes actifs.

En thérapeutique, la simplicité d'utilisation des comprimés, a toujours été considérée comme un avantage majeur, notamment dans le cadre de  
10 traitements ambulatoires, comme en témoigne le très grand nombre de spécialités pharmaceutiques qui se présentent sous cette forme.

Toutefois, certains patients et, notamment, les enfants et les personnes âgées, connaissent des difficultés de déglutition telles qu'il leur est difficile et, par conséquent, désagréable d'ingérer des comprimés, même avec une prise  
15 associée de liquide.

C'est la raison pour laquelle il est souhaitable de disposer de comprimés aptes à se désintégrer dans un faible volume de liquide, de manière à pouvoir être ingérés sous la forme de solutions ou de suspensions buvables.

Or, de nombreux principes actifs sont connus pour présenter une  
20 amertume très difficile à masquer, lorsqu'ils se présentent sous la forme de solutions ou de suspensions buvables.

C'est le cas en particulier des macrolides, qu'ils soient utilisés seuls ou en association avec d'autres principes actifs. Les macrolides ont en commun de comprendre un noyau lactonique central constitué par 14 à 16 chaînons avec peu ou  
25 pas de doubles liaisons et pas d'azote. Un ou plusieurs sucres aminés et/ou neutres (désosamine, cladinose, mycarose, mycaminose) sont fixés par des liaisons  $\alpha$  ou  $\beta$ -glycosidiques sur ce noyau, encore appelé aglycone. On peut citer comme macrolides dérivés naturels, l'érythromycine A à F, l'oléandomycine, la spiramycine, la midécamycine et la troléandomycine et comme macrolides semi-synthétiques, la  
30 roxithromycine, la dirithromycine, la clarithromycine, la flurithromycine et la



rokitamycine. Les azolides à 15 chaînons, qui possèdent un atome d'azote endocyclique, comme l'azithromycine font également partie des macrolides (A. Bryskier, 1995, dans *Le bon usage des macrolides*, page 8, Classification des macrolides, Ed. Phase 5).

5                   Toutefois, cette amertume est plus ou moins marquée suivant les caractéristiques physico-chimiques des macrolides. Par exemple, la troléandomycine est pratiquement dénuée d'amertume (*Traité de chimie thérapeutique*, 1992, vol. 2, Médicaments Antibiotiques TEC & DOC Lavoisier, Editions Médicales Internationales), tandis que la pristinamycine, l'azithromycine, la roxithromycine, la  
10 clarithromycine et la spiramycine ont une amertume très prononcée.

Aussi, de nombreuses techniques ont-elles été proposées pour masquer l'amertume de ces principes actifs et, en particulier celui de la roxithromycine, de la clarithromycine et de la spiramycine.

D'une manière générale, ces techniques consistent soit à procéder à  
15 un enrobage plus ou moins complexe du principe actif (Demande de Brevet Français n° 2 669 533 ; Demande Internationale n° WO 97/16174), soit plus simplement à tenter de masquer le goût par l'emploi d'un édulcorant adapté, le plus souvent associé à une quantité importante de saccharose (Demande de Brevet Français n° 2 696 346 ; spécialité pharmaceutique Rulid® 50 mg, poudre pour suspension buvable).

20                   Ainsi, la Demande de Brevet Français n° 2 669 533 décrit un procédé de fabrication de granulés dispersibles renfermant de la spiramycine et destinés à masquer le goût de ce principe actif. Dans ce procédé, la spiramycine est encapsulée par de l'albumine par une technique qui nécessite la mise en oeuvre de solvants organiques tels que l'isooctane et leur élimination en fin de procédé, puis les  
25 capsules ainsi obtenues sont diluées par un mélange de sucres (lactose + fructose). La technique d'encapsulation de la spiramycine, bien que performante, est très coûteuse car elle ne permet que la fabrication de quantités réduites de composition pharmaceutique, et exige des étapes de recyclage de solvants longues et onéreuses.

C'est la raison pour laquelle la Demande Internationale  
30 n° WO 97/16174 propose, elle, un procédé permettant de préparer des granulés

dispersibles d'un macrolide et, notamment, de clarithromycine, sans utiliser de solvants organiques. Dans ce procédé, le macrolide est soumis à une granulation après mélange avec un polymère d'acide acrylique ramifié à haut pouvoir de réticulation. Cette granulation est réalisée en présence d'eau et est, éventuellement, suivie d'une  
5 seconde granulation qui, elle, est effectuée en présence d'une solution aqueuse d'un agent liant comme la polyvinylpyrrolidone.

La Demande de Brevet Français n° 2 696 346 propose également de préparer des formulations de spiramycine au goût amélioré et se présentant sous la forme de granulés à dissoudre ou à disperser dans de l'eau. Ces formulations  
10 contiennent un édulcorant particulier, à savoir de l'acésulfame de potassium, et du saccharose en forte proportion – puisque le rapport pondéral spiramycine/saccharose est compris entre 1/1 et 1/9 – afin de masquer l'amertume de la spiramycine.

Toutefois, ces dernières formulations, tout comme les formulations obtenues par enrobage comme proposé dans FR-A-2 669 533 et WO-A-97/16174,  
15 présentent certains inconvénients et, notamment, celui de ne pas suffisamment masquer l'amertume des macrolides qu'elles renferment. De plus, les quantités de sucre(s) présentes dans les formulations décrites dans FR-A-2 669 533 et FR-A-2 696 346 rendent l'administration de ces formulations contre-indiquée aux patients diabétiques.

20 Récemment, un comprimé dispersible, sans enrobage et exempt de sucre, a bien été proposé pour la josamycine (JOSACINE® dispersible), mais cette dernière est connue pour avoir un goût beaucoup moins amer que les autres macrolides et pour ne présenter aucune difficulté technique pour la formulation. Dans ce comprimé, la josamycine est présente sous forme de propionate, dans une quantité  
25 correspondant à 50 % du poids total dudit comprimé.

Toutefois, à ce jour, aucun comprimé dispersible, exempt de sucre et présentant un goût convenable, n'a jamais été proposé pour les macrolides les plus amers, comme la spiramycine, la roxithromycine, la clarithromycine, la pristinamycine et l'azithromycine.

En conséquence, les Inventeurs se sont donné pour but de pallier ce manque et de développer des comprimés dispersibles renfermant des principes actifs et, notamment des macrolides, très amers, et qui, bien qu'étant exempts de sucres, conduisent, lorsqu'ils se désintègrent dans de l'eau, à des suspensions buvables ayant  
5 un goût tout à fait acceptable de manière à ce que ces suspensions ne soient pas désagréables à avaler.

La présente invention a, donc, pour objet des comprimés dispersibles qui contiennent un macrolide en tant que principe actif, seul ou en association avec un autre principe actif, lesquels comprimés sont caractérisés en ce que le macrolide est  
10 choisi dans le groupe constitué par la pristinamycine, l'azithromycine, la roxithromycine, la clarithromycine et la spiramycine, et est présent sous forme de base, dans des proportions comprises entre 20% et 60% de leur poids total, et en ce qu'ils comprennent au moins un désintégrant, dans des proportions comprises entre 1% et 25% de leur poids total, et au moins un édulcorant.

Au sens de la présente invention, on entend par comprimés "dispersibles", des comprimés capables de se désintégrer complètement en moins de 3 minutes lorsqu'ils sont mis dans un liquide comme de l'eau, et de conduire, ainsi, à une suspension buvable dont l'homogénéité peut être aisément obtenue en agitant celle-ci, par exemple, au moyen d'une petite cuillère. De tels comprimés peuvent, toutefois,  
20 être également avalés directement avec une quantité de liquide propre à faciliter leur déglutition.

Malgré l'absence de sucres et, notamment, de saccharose, les comprimés conformes à l'invention présentent de manière surprenante un goût nettement plus agréable que celui présenté par les poudres et granulés dispersibles  
25 proposés jusqu'à présent pour les macrolides amers, et ce, même lorsqu'ils renferment des quantités de macrolide élevées.

Selon une première disposition avantageuse de l'invention, le macrolide utilisé est choisi dans le groupe constitué par l'azithromycine, la roxithromycine et la clarithromycine.

Le désintégrant est l'agent qui permet aux comprimés de se désintégrer complètement en présence d'un liquide et ce, en un temps relativement court puisqu'inférieur à 3 minutes, et au(x) principe(s) actif(s) d'être libérés dans ce liquide ; son choix est, donc, particulièrement important.

5           Aussi, selon une autre disposition avantageuse de l'invention, le désintégrant est choisi dans le groupe constitué par la polyvinylpyrrolidone, le croscarmellose sodique et leurs mélanges.

          Selon une disposition particulièrement préférée de l'invention, on utilise de la polyvinylpyrrolidone dans des proportions comprises entre 1% et 16% du poids total des comprimés, ou le croscarmellose sodique dans des proportions  
10           comprises entre 1% et 15% du poids total des comprimés ou encore le mélange des deux dans un rapport compris entre 1:1 et 4:1.

          Selon encore une autre disposition avantageuse de l'invention, l'édulcorant est choisi dans le groupe constitué par l'aspartame, la saccharine sodique,  
15           l'acésulfame de potassium, le glycérate d'ammonium et leurs mélanges.

          Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, on utilise un mélange de deux édulcorants dans un rapport compris entre 1:1 et 2:1, ledit mélange représentant en poids entre 1 et 20% du poids total des comprimés.

          Selon un autre mode de réalisation préféré de l'invention, le  
20           macrolide est associé à un dérivé nitro-imidazolé. A titre d'exemples de tels dérivés, on peut citer le métronidazole, le tinidazole ou encore l'ornidazole.

          Dans ce cas, le macrolide est, de préférence, de la spiramycine, tandis que le dérivé nitro-imidazolé est, de préférence, du métronidazole.

          Outre un macrolide, un désintégrant et un édulcorant, les comprimés  
25           selon l'invention contiennent d'autres excipients, dans des proportions qui sont choisies en fonction des propriétés physico-chimiques du macrolide qu'ils renferment.

          Ces excipients sont sélectionnés dans le groupe constitué par les agents diluants, les agents tensioactifs, les agents lubrifiants et les agents d'écoulement.

Les comprimés contiennent, en outre, au moins un arôme qui contribue à leur donner un goût acceptable pour les patients.

Les agents diluants facilitent les opérations de compression nécessaires à l'obtention de comprimés et donnent une dureté adéquate à ces derniers.

5 Selon l'invention, le ou les agents diluants peuvent notamment être choisis dans le groupe constitué par la cellulose microcristalline, le lactose, l'hydroxypropylméthylcellulose (HPC) et l'amidon prégélatinisé. De préférence, on utilise de la cellulose microcristalline dans des proportions comprises entre 5% et 50% du poids total des comprimés.

10 Les comprimés selon l'invention contiennent également un ou plusieurs agents tensioactifs, par exemple des polysorbates ou du laurylsulfate de sodium, dans des proportions comprises entre 0,1% et 3% de leur poids total.

Ils contiennent aussi un ou plusieurs agents lubrifiants tels que le stéarate de magnésium et le stéarate de calcium. Ces agents lubrifiants, dont le rôle est  
15 de réduire les frictions pendant les opérations de compression, sont avantageusement présents dans des proportions comprises entre 0,5% et 3% du poids total des comprimés.

Parmi les agents d'écoulement susceptibles d'être inclus dans les comprimés selon l'invention, on peut citer notamment la silice colloïdale, le talc,  
20 l'acide stéarique et le stéarate de magnésium; ces agents d'écoulement, qui évitent que les composants des comprimés ne forment des agrégats au cours de la préparation de ces comprimés et qui réduisent également les frictions pendant les opérations de compression, sont présents dans des proportions comprises entre 0,1% et 3% du poids total des comprimés.

25 Le ou les arômes sont choisis en fonction de l'âge des patients (adultes ou enfants) auxquels les comprimés sont destinés et sont présents dans des proportions comprises entre 0,5% et 15 % du poids total de ces comprimés.

Parmi les arômes susceptibles d'être utilisés, on peut citer les arômes menthe, chocolat, caramel, vanille, fraise, réglisse et leurs mélanges.

Les arômes menthe et vanille/caramel sont particulièrement préférés. L'arôme menthe est généralement présent dans des proportions comprises entre 1% et 7% du poids total des comprimés, tandis que l'arôme vanille/caramel est, lui, présent dans des proportions comprises entre 1% et 10% poids total desdits comprimés.

5 Les comprimés dispersibles selon l'invention offrent les avantages suivants :

- facilité d'emploi en traitement ambulatoire,
- précision du dosage unitaire,
- facilité de dispersion dans un liquide,
- 10 - goût agréable,
- facilité de déglutition en cas d'ingestion directe, c'est-à-dire sans dispersion préalable dans un liquide,
- absence de sucres et, notamment, de saccharose, les rendant particulièrement adaptés au traitement de patients diabétiques.

15 L'invention a, aussi, pour objet un procédé de préparation de comprimés dispersibles tels que précédemment définis, lequel procédé est caractérisé en ce qu'il comprend :

- le mélange du ou des principes actifs avec 30% à 60% de la quantité de désintégrant(s) destinée à être présente dans les comprimés,
- 20 - la granulation humide du mélange résultant en présence d'un liquide de mouillage contenant de l'eau et au moins un agent tensioactif,
- le séchage des granulés ainsi obtenus,
- l'ajout à sec des 40 à 70% restants du ou des désintégrants, de l'édulcorant ou des édulcorants, du ou des agents diluants, agents lubrifiants, agents d'écoulement et
- 25 du ou des arômes, et
- la compression du mélange résultant.

L'invention sera mieux comprise au moyen du complément de description qui suit et qui se réfère à des exemples de réalisation de comprimés dispersibles conformes à l'invention. Il va de soi, toutefois, que ces exemples sont

donnés uniquement à titre d'illustrations de l'invention et n'en constituent nullement une limitation.

**Exemple 1 : Comprimés dispersibles contenant de la spiramycine base 3 MUI\* ;**

**5 arôme menthe**

Des comprimés dispersibles pesant 2000 mg chacun et contenant 3 MUI de spiramycine base sont préparés à partir des ingrédients suivants :

	Spiramycine base.....	750 mg (3 MUI)** .....	37,5%
10	Crospovidone.....	45 mg.....	2,25%
	Croscarmellose sodique .....	85 mg.....	4,25%
	Polysorbate.....	7,5 mg .....	0,38%
	Cellulose microcristalline.....	762,5 mg*** .....	38,12%
	Aspartame .....	160 mg .....	8,00%
15	Saccharine sodique .....	80 mg .....	4,00%
	Arôme menthe.....	80 mg .....	4,00%
	Silice colloïdale.....	10 mg .....	0,5%
	Stéarate de magnésium .....	20 mg .....	1,00%

20 \* MUI correspond à des Millions d'Unités Internationales et traduit l'activité d'un antibiotique ; elle est mesurée par comparaison de l'inhibition de la croissance de microorganismes sensibles induite par des concentrations connues de l'antibiotique à tester et d'une substance de référence (Pharmacopée 1997).

\*\* la quantité de spiramycine est ajustée en fonction de son titre.

25 \*\*\* la quantité de cellulose microcristalline est ajustée en fonction de la quantité de spiramycine pour obtenir une masse finale de 2000 mg.

**Exemple 2 : Comprimés dispersibles contenant de la spiramycine base 3 MUI ;  
arôme vanille/caramel**

Des comprimés dispersibles pesant 2000 mg chacun et contenant  
3 MUI de spiramycine base sont préparés à partir des ingrédients suivants :

5	Spiramycine base .....	750 mg (3 MUI)* .....	37,5%
	Crospovidone .....	45 mg. ....	2,25%
	Croscarmellose sodique .....	85 mg. ....	4,25%
	Polysorbate.....	7,5 mg .....	0,38%
10	Cellulose microcristalline .....	682,5 mg** .....	34,12%
	Aspartame .....	160 mg. ....	8,00%
	Saccharine sodique .....	80 mg. ....	4,00%
	Arôme vanille/caramel.....	160 mg.....	8,00%
	Silice colloïdale.....	10 mg.....	0,5%
15	Stéarate de magnésium .....	20 mg.....	1,00%

\* la quantité de spiramycine est ajustée en fonction de son titre.

\*\* la quantité de cellulose microcristalline est ajustée en fonction de la quantité de  
spiramycine pour obtenir une masse finale de 2000 mg.

**Exemple 3 : Comprimés dispersibles contenant de la spiramycine base 0,75 MUI  
en association avec du métronidazole ; arôme menthe**

Des comprimés dispersibles pesant 1000 mg chacun et contenant  
0,75 MUI de spiramycine base sont préparés avec les ingrédients suivants :

25	Spiramycine base .....	190 mg (0,75 MUI)* .....	19%
	Métronidazole .....	125 mg .....	12,5%
	Polyvinylpyrrolidone .....	22,5 mg .....	2,25%
	Croscarmellose sodique .....	75 mg.....	7,5%
30	Polysorbate.....	3,8 mg .....	0,38%



	Cellulose microcristalline .....	448,7 mg** .....	44,87%
	Aspartame .....	60 mg .....	6%
	Saccharine sodique .....	30 mg .....	3,00%
	Arôme menthe .....	30 mg .....	3,00%
5	Silice colloïdale .....	5 mg .....	0,5%
	Stéarate de magnésium .....	10 mg .....	1,00%

\* la quantité de spiramycine est ajustée en fonction de son titre.

\*\* la quantité de cellulose microcristalline est ajustée en fonction de la quantité de  
10 spiramycine pour obtenir une masse finale de 1000 mg.

**Exemple 4 : Comprimés dispersibles contenant de la clarithromycine base ;  
arôme menthe**

Des comprimés dispersibles pesant 1000 mg chacun et renfermant  
15 250 mg de clarithromycine base sont préparés avec les ingrédients suivants :

	Clarithromycine base .....	250 mg .....	25%
	Crospovidone .....	22,5 mg .....	2,25%
	Croscarmellose sodique .....	62,5 mg .....	6,25%
20	Polysorbate .....	3,8 mg .....	0,38%
	Cellulose microcristalline .....	566,2 mg .....	56,62%
	Aspartame .....	40 mg .....	4,00%
	Saccharine sodique .....	20 mg .....	2,00%
	Arôme menthe .....	20 mg .....	2,00%
25	Silice colloïdale .....	5 mg .....	0,5%
	Stéarate de magnésium .....	10 mg .....	1,00%

**Exemple 5 : Comprimés dispersibles contenant de la roxithromycine base ;  
arôme menthe**

Des comprimés dispersibles pesant 1000 mg chacun et contenant 150 mg de roxithromycine base sont préparés à partir des ingrédients suivants :

5	Roxithromycine base .....	150 mg .....	15%
	Crospovidone .....	22,5 mg .....	2,25%
	Croscarmellose sodique .....	62,5 mg .....	6,25%
	Polysorbate .....	3,8 mg .....	0,38%
10	Cellulose microcristalline .....	666,2 mg .....	66,62%
	Aspartame .....	40 mg .....	4,00%
	Saccharine sodique .....	20 mg .....	2,00%
	Arôme menthe .....	20 mg .....	2,00%
	Silice colloïdale .....	5 mg .....	0,5%
15	Stéarate de magnésium .....	10 mg .....	1,00%

Tous les comprimés préparés conformément aux exemples 1 à 5 se sont révélés aptes à se désintégrer complètement en moins de 3 minutes, une fois mis dans un verre d'eau. Par ailleurs, des tests visant à comparer le goût des suspensions obtenues par dispersion des comprimés préparés conformément aux exemples 1 à 3 et 5 par rapport à celui de suspensions obtenues par dispersion des formes galéniques dispersibles actuellement disponibles pour les mêmes macrolides (Rovamycine® granulés pour la spiramycine, et Rulid® 50 mg, poudre pour suspension buvable pour la roxithromycine) ont montré que les comprimés selon l'invention permettent de mieux masquer l'amertume des macrolides et conduisent à des suspensions buvables ont le goût est notablement plus agréable.

## REVENDICATIONS

1. Comprimé dispersible contenant un macrolide en tant que principe actif, seul ou en association avec un autre principe actif, caractérisé en ce que le  
5 macrolide est choisi dans le groupe constitué par la pristinamycine, l'azithromycine, la roxithromycine, la clarithromycine et la spiramycine, et est présent sous forme de base, dans des proportions comprises entre 20% et 60% du poids total du comprimé, et en ce qu'il comprend au moins un désintégrant, dans des proportions comprises entre 1% et 25% du poids total dudit comprimé, et au moins un édulcorant.
- 10 2. Comprimé dispersible selon la revendication 1, caractérisé en ce que le macrolide est choisi dans le groupe constitué par l'azithromycine, la roxithromycine et la clarithromycine.
3. Comprimé dispersible selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que le désintégrant est choisi dans le groupe constitué par la  
15 polyvinylpyrrolidone, le croscarmellose sodique et leurs mélanges.
4. Comprimé dispersible selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il contient de la polyvinylpyrrolidone dans des proportions comprises entre 1% et 16 % du poids total dudit comprimé, ou du croscarmellose sodique dans des proportions comprises entre 1% et 15% du poids total dudit comprimé, ou un mélange  
20 des deux dans un rapport compris entre 1:1 et 4:1.
5. Comprimé dispersible selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'édulcorant est choisi dans le groupe constitué par l'aspartame, la saccharine sodique, l'acésulfame de potassium, le glycérate d'ammonium et leurs mélanges.
- 25 6. Comprimé dispersible selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il contient le mélange de deux édulcorants dans un rapport compris entre 1:1 et 2:1, ledit mélange représentant en poids entre 1 et 20 % du poids total dudit comprimé.
7. Comprimé dispersible selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que le macrolide est associé avec un dérivé nitro-imidazolé.

8. Comprimé dispersible selon la revendication 7, caractérisé en ce que le macrolide est la spiramycine et le dérivé nitro-imidazolé est le métronidazole.

5 9. Comprimé dispersible selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il contient de plus au moins un excipient choisi dans le groupe constitué par les agents diluants, les agents tensioactifs, les agents lubrifiants, les agents d'écoulement, et un ou plusieurs arômes.

10 10. Comprimé dispersible selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il contient au moins un agent diluant choisi dans le groupe constitué par la cellulose microcristalline, le lactose, l'hydroxypropylméthyl-cellulose et l'amidon pré-gélatinisé.

11. Comprimé dispersible selon la revendication 10, caractérisé en ce que la cellulose microcristalline est présente dans des proportions comprises entre 5% et 50% du poids total dudit comprimé.

15 12. Comprimé dispersible selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il contient au moins un agent tensioactif choisi dans le groupe constitué par les polysorbates et le laurylsulfate de sodium, dans des proportions comprises entre 0,1% et 3% du poids total dudit comprimé.

20 13. Comprimé dispersible selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il contient du stéarate de magnésium en tant qu'agent lubrifiant, dans des proportions comprises entre 0,5% et 3% du poids total dudit comprimé, et un agent d'écoulement dans des proportions comprises entre 0,1% et 3% du poids total dudit comprimé.

14. Comprimé dispersible selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'il contient de la silice en tant qu'agent d'écoulement.

25 15. Comprimé dispersible selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il contient au moins un arôme choisi dans le groupe constitué par les arômes menthe, chocolat, caramel, vanille, fraise, réglisse et leurs mélanges, dans des proportions comprises entre 0,5% et 15% du poids total dudit comprimé.

30 16. Comprimé dispersible selon la revendication 15, caractérisé en ce que l'arôme menthe est présent dans des proportions comprises entre 1% et 7%

poids total dudit comprimé, tandis que l'arôme vanille/caramel est présent dans des proportions comprises entre 1% et 10% poids total dudit comprimé.

17. Procédé de préparation d'un comprimé dispersible selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce qu'il comprend :

- 5        - le mélange du ou des principes actifs avec 30% à 60% de la quantité de désintégrant(s) destinée à être présente dans ledit comprimé,
- la granulation humide du mélange résultant en présence d'un liquide de mouillage contenant de l'eau et au moins un agent tensioactif,
- le séchage des granulés ainsi obtenus,
- 10       - l'ajout à sec des 40 à 70% restants du ou des désintégrants, de l'édulcorant ou des édulcorants, du ou des agents diluants, agents lubrifiants, agents d'écoulement et du ou des arômes, et
- la compression du mélange résultant.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No  
PCT/FR 00/00800

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K31/70 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 91 16043 A (EURAND INT) 31 October 1991 (1991-10-31) page 6, line 7 - line 15; example 1	1-5,9-15
A	---	17
A	EP 0 679 400 A (PFIZER) 2 November 1995 (1995-11-02) page 3, line 10 - line 13 page 4, line 49 - line 52 page 4, line 36 - line 37; example 13; table 13 page 5, line 42 -page 6, line 29; claims 1,4; tables 3,4,7-10 --- -/-	1-17

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 July 2000

Date of mailing of the international search report

19/07/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marttin, E

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No  
PCT/FR 00/00800

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 94 07504 A (RONA ROBERT ;PIOT FRANCOIS XAVIER (FR); RHONE POULENC RORER SA (FR) 14 April 1994 (1994-04-14) cited in the application page 3; example 1 page 6, line 1-29</p> <p>-----</p>	1-17

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00800

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9116043 A	31-10-1991	IT 1246383 B	18-11-1994
		AT 99927 T	15-01-1994
		AU 635133 B	11-03-1993
		AU 7681291 A	11-11-1991
		CA 2058946 A	18-10-1991
		DE 69100991 D	24-02-1994
		DE 69100991 T	05-05-1994
		DK 477333 T	14-03-1994
		EP 0477333 A	01-04-1992
		ES 2048594 T	16-03-1994
		HK 12495 A	03-02-1995
		IE 64274 B	26-07-1995
		JP 5500674 T	12-02-1993
		KR 164863 B	15-01-1999
		NZ 237824 A	26-03-1992
		PT 97369 A, B	31-12-1991
		RU 2085190 C	27-07-1997
		US 5409711 A	25-04-1995
		ZA 9102793 A	30-12-1992
EP 0679400 A	02-11-1995	US 5605889 A	25-02-1997
		AP 566 A	22-11-1996
		AT 183395 T	15-09-1999
		AU 709328 B	26-08-1999
		AU 1771195 A	09-11-1995
		CA 2148071 A	30-10-1995
		CN 1114879 A	17-01-1996
		DE 69511451 D	23-09-1999
		DE 69511451 T	09-12-1999
		ES 2136247 T	16-11-1999
		FI 952060 A	30-10-1995
		GR 3031290 T	31-12-1999
		HU 75244 A	28-05-1997
		JP 7300420 A	14-11-1995
		LV 10918 A	20-12-1995
		LV 10918 B	20-06-1996
		NO 951630 A	30-10-1995
		RU 2128998 C	20-04-1999
		SI 679400 T	31-10-1999
		ZA 9503439 A	28-10-1996
WO 9407504 A	14-04-1994	FR 2696346 A	08-04-1994
		US 5696095 A	09-12-1997
		AT 145555 T	15-12-1996
		CA 2146251 A	14-04-1994
		DE 69306263 D	09-01-1997
		DE 69306263 T	17-04-1997
		DK 662835 T	16-12-1996
		EP 0662835 A	19-07-1995
		ES 2094566 T	16-01-1997
		FI 951594 A	04-04-1995
		GR 3021788 T	28-02-1997
		HU 71555 A, B	28-12-1995
		JP 8501785 T	27-02-1996



Recherche Internationale No  
PCT/FR 00/00800

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 7    A61K31/70    A61K9/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7    A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 91 16043 A (EURAND INT) 31 octobre 1991 (1991-10-31) page 6, ligne 7 - ligne 15; exemple 1	1-5, 9-15
A		17
A	EP 0 679 400 A (PFIZER) 2 novembre 1995 (1995-11-02) page 3, ligne 10 - ligne 13 page 4, ligne 49 - ligne 52 page 4, ligne 36 - ligne 37; exemple 13; tableau 13 page 5, ligne 42 - page 6, ligne 29; revendications 1,4; tableaux 3,4,7-10 <div style="text-align: center;">-/-</div>	1-17
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</span> </div>		
* Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">12 juillet 2000</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">19/07/2000</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Marttin, E</div>

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De. . . . . de internationale No

PCT/FR 00/00800

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>WO 94 07504 A (RONA ROBERT ; PIOT FRANCOIS XAVIER (FR); RHONE POULENC RORER SA (FR) 14 avril 1994 (1994-04-14) cité dans la demande page 3; exemple 1 page 6, ligne 1-29</p>	1-17

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

No. de l'internationale No

PCT/FR 00/00800

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9116043 A	31-10-1991	IT 1246383 B	18-11-1994
		AT 99927 T	15-01-1994
		AU 635133 B	11-03-1993
		AU 7681291 A	11-11-1991
		CA 2058946 A	18-10-1991
		DE 69100991 D	24-02-1994
		DE 69100991 T	05-05-1994
		DK 477333 T	14-03-1994
		EP 0477333 A	01-04-1992
		ES 2048594 T	16-03-1994
		HK 12495 A	03-02-1995
		IE 64274 B	26-07-1995
		JP 5500674 T	12-02-1993
		KR 164863 B	15-01-1999
		NZ 237824 A	26-03-1992
		PT 97369 A,B	31-12-1991
		RU 2085190 C	27-07-1997
		US 5409711 A	25-04-1995
		ZA 9102793 A	30-12-1992
EP 0679400 A	02-11-1995	US 5605889 A	25-02-1997
		AP 566 A	22-11-1996
		AT 183395 T	15-09-1999
		AU 709328 B	26-08-1999
		AU 1771195 A	09-11-1995
		CA 2148071 A	30-10-1995
		CN 1114879 A	17-01-1996
		DE 69511451 D	23-09-1999
		DE 69511451 T	09-12-1999
		ES 2136247 T	16-11-1999
		FI 952060 A	30-10-1995
		GR 3031290 T	31-12-1999
		HU 75244 A	28-05-1997
		JP 7300420 A	14-11-1995
		LV 10918 A	20-12-1995
		LV 10918 B	20-06-1996
		NO 951630 A	30-10-1995
		RU 2128998 C	20-04-1999
		SI 679400 T	31-10-1999
		ZA 9503439 A	28-10-1996
WO 9407504 A	14-04-1994	FR 2696346 A	08-04-1994
		US 5696095 A	09-12-1997
		AT 145555 T	15-12-1996
		CA 2146251 A	14-04-1994
		DE 69306263 D	09-01-1997
		DE 69306263 T	17-04-1997
		DK 662835 T	16-12-1996
		EP 0662835 A	19-07-1995
		ES 2094566 T	16-01-1997
		FI 951594 A	04-04-1995
		GR 3021788 T	28-02-1997
		HU 71555 A,B	28-12-1995
		JP 8501785 T	27-02-1996